

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

23.06.98

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年 6月25日

REC'D 07 AUG 1998

出 願 番 号
Application Number:

平成 9年特許願第168513号

WIPO

PCT

出 願 人
Applicant (s):

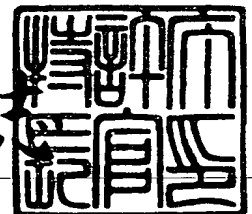
帝國製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年 7月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-306016C

【書類名】 特許願

【整理番号】 156985

【提出日】 平成 9年 6月25日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/60

【発明の名称】 安定なアスピリン軟膏製剤

【請求項の数】 1

【発明者】

 【住所又は居所】 香川県大川郡大内町川東 3 3 6 番地 1

 【氏名】 溝渕 憲子

【発明者】

 【住所又は居所】 香川県大川郡大内町三本松 1 2 7 8 番地 1

 【氏名】 長谷川 雄一

【発明者】

 【住所又は居所】 香川県大川郡大内町町田 3 1 3 番地 2 2

 【氏名】 川田 光裕

【発明者】

 【住所又は居所】 香川県木田郡三木町氷上 2 0 5 0 番地 2 0

 【氏名】 久一 真一

【特許出願人】

 【識別番号】 000215958

 【住所又は居所】 香川県大川郡大内町三本松 5 6 7 番地

 【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100062144

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

 【識別番号】 100068526

【弁理士】

【氏名又は名称】 田村 恭生

【選任した代理人】

【識別番号】 100076521

【弁理士】

【氏名又は名称】 坪井 有四郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 安定なアスピリン軟膏製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤としてゲル化炭化水素および／又はワセリンを用いた実質的に無水の安定なアスピリン含有軟膏製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアスピリンを含有する安定な軟膏製剤に関する。更に詳しくは、基剤としてゲル化炭化水素および／又はワセリンを用いた、アスピリンが長期間安定に保存できる、実質的に無水である軟膏製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

アスピリンは、抗炎症性解熱鎮痛作用を持つ薬物として古くから賞用されており、一般的には経口製剤として錠剤、顆粒剤等の形で用いられている。しかし、アスピリンの持つ胃腸障害作用のため、近年アスピリンの外用製剤が検討され、経皮的に吸収させる試みがなされている。そして、その成果が、特開平3-72426においては神経痛治療用軟膏製剤として、特開平6-72879においてはアスピリン含有貼付剤として、また特開平6-183980においてはアスピリン含有貼付剤におけるアスピリンの安定化方法として、開示されている。更に、特開平8-113531においては、アスピリンを含有する貼付剤についての技術が開示がされている。しかし、これらの文献においては、経皮吸収性の改善やテープ剤におけるアスピリンの安定化技術の開示等が主体であり、アスピリンを軟膏製剤中で長期間安定に存在させる技術については何ら開示されていない。

外用製剤以外の製剤において、アスピリンの安定化方法を開示した文献としては、特開昭56-32425、特開昭62-89619、特開平4-346930等がある。これらの文献においては、アスピリンが、水分のわずかな量の存在下でも容易に加水分解を起こし、かつ、添加物の種類によってはその加水分解が促進されるため、添加物との接触を避ける保護層を用いたり、結合剤の水分を

極力除いたものを用い、水素化油の潤滑剤を添加する技術が開示されているが、このような技術を軟膏剤へ応用することはきわめて困難である。このように、アスピリンの外用製剤において、アスピリンの安定性を確保し得る軟膏製剤を作製しうる技術については、未だ示されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記問題点に鑑みてなされたものであり、安定性に優れ、長期間保存に耐え得るアスピリン軟膏製剤を提供することを目的とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

すなわち、ゲル化炭化水素および／又はワセリンを基剤とする軟膏製剤に、アスピリンを加えた実質的に無水の軟膏製剤が、上記問題点を解決することを見だし、本発明を完成した。

本発明におけるゲル化炭化水素(プラスチベース)およびワセリンは、実質的に無水のものが使用できる。ワセリンは、黄色ワセリン、白色ワセリンおよびこれらの混合物など通常軟膏製剤用基剤として使用されるものが使用できる。

本発明における軟膏製剤のアスピリン含有量は、0.001重量%ないしは30重量%であり、好ましくは0.01重量%ないしは20重量%、より好ましくは0.05重量%ないしは15重量%である。アスピリン含有量が30重量%以上では、軟膏製剤物性を保つことが困難となる上に、基剤によるアスピリンの保護作用の低下を招き、アスピリンの加水分解が起こるため、好ましくない。また、含有量が0.001%未満では、アスピリンの持つ薬効薬理作用が十分発揮されないため、好ましくない。

本発明のアスピリン軟膏製剤は、通常の軟膏製剤と同様の方法で作製される。すなわち、基剤成分を加温して溶融した後に、攪拌下アスピリンの微粉末を投入、混和し、軟膏製剤を作製する。

この軟膏作製にあたり、アスピリンを溶解させる目的等の理由で水を添加することは、好ましくなく、避けるべきである。

更には、アスピリンの安定性を損なう添加物、例えば有機酸、アルコール類、

多価アルコール類、界面活性剤等を添加することも、好ましくない。

【0005】

【実施例】

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明する。但し、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

下記に示す組成に従って、真空乳化機（特殊機化工業製、T. K. ROBO MIXER）に白色ワセリンをとり、55℃で加温融解した。これにアスピリンを加えて真空下2,000rpmで15分間攪拌した後、25℃まで冷却し、アスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成 分 | 配 合 量 |
|--------|--------|
| アスピリン | 0.5 g |
| 白色ワセリン | 99.5 g |

【0006】

実施例 2

下記に示す組成に従って、擂潰機に黄色ワセリンとアスピリンとを投入し、100rpmで攪拌し、アスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成 分 | 配 合 量 |
|--------|--------|
| アスピリン | 8.0 g |
| 黄色ワセリン | 92.0 g |

【0007】

実施例 3

下記に示す組成に従って、擂潰機にゲル化炭化水素とアスピリンとを投入し、80rpmで攪拌してアスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成 分 | 配 合 量 |
|---------|--------|
| アスピリン | 5.0 g |
| ゲル化炭化水素 | 95.0 g |

【0008】

実施例 4

下記に示す組成に従って、プラネタリーミキサーにゲル化炭化水素とアスピリンとを投入し、真空下130rpmにて20分間攪拌してアスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成 分 | 配 合 量 |
|---------|-------|
| アスピリン | 25.0g |
| ゲル化炭化水素 | 75.0g |

【0009】

実施例5

下記に示す組成に従って、実施例4と同様に操作し、アスピリン含有軟膏製剤を得た。

| 成 分 | 配 合 量 |
|---------|-------|
| アスピリン | 0.5g |
| ゲル化炭化水素 | 99.5g |

【0010】

比較例1

下記に示す処方に従って、ポリアクリル酸をプロピレングリコールに加え、水浴上で加温して溶かし、かき混ぜ、アスピリンを加えて溶解し、これにトリエタノールアミンを加えて混和攪拌してゲル軟膏製剤を得た。

| | |
|------------|-------|
| アスピリン | 0.5g |
| ポリアクリル酸 | 0.5g |
| プロピレングリコール | 45.0g |
| トリエタノールアミン | 0.67g |
| 精製水 | 残部 |

全量 100.0g

【0011】

比較例2

下記に示す処方に従って、カルボキシメチルセルロースをエタノールに分散し、グリセリンおよびプロピレングリコールの混液に投入して攪拌し、アスピリンを加えて均一に溶解分散させた後、精製水を加えて均一に混和攪拌してゲル軟膏

製剤を得た。

| | |
|--------------------|---------|
| アスピリン | 0.5 g |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム | 6.0 g |
| エタノール | 8.0 g |
| グリセリン | 20.0 g |
| プロピレングリコール | 20.0 g |
| 精製水 | 残部 |
| 全量 | 100.0 g |

【0012】

比較例3

下記に示す処方に従って、第13改正日本薬局方収載の親水軟膏基剤を作製し、これにアスピリンを含有させた軟膏製剤を得た。

親水軟膏処方

| | |
|-----------------|---------|
| 白色ワセリン | 25.0 g |
| ステアリルアルコール | 20.0 g |
| プロピレングリコール | 12.0 g |
| ポリオキシエチレン硬化ひまし油 | 4.0 g |
| モノステアリン酸グリセリン | 1.0 g |
| パラオキシ安息香酸メチル | 0.1 g |
| パラオキシ安息香酸プロピル | 0.1 g |
| 精製水 | 残部 |
| 全量 | 100.0 g |

アスピリン含有軟膏製剤処方

| | |
|-------|--------|
| アスピリン | 0.5 g |
| 親水軟膏 | 99.5 g |

【0013】

実験例1

実施例1、5で作製した本発明の軟膏製剤および比較例1～4で作製した軟膏製剤につき、40℃75%RHおよび50℃の各保存条件下における保存安定性

につき検討した。各保存条件下で1ヶ月および2ヶ月保存した後にサンプリングし、残存するアスピリン含有量を測定し、初期含有量に対する残存率を求めた。結果を表1に示す。

【0014】

実験例2

実施例1、2、3、4、5で作製した本発明の軟膏製剤および比較例1で作製した軟膏製剤の含水率について、カールフィッシャー水分測定器を使用し、各製剤中に含まれる水分量を測定した。結果を表2に示す。

表1 アスピリン含有軟膏製剤安定性試験結果

【表1】

アスピリン含有軟膏製剤安定性試験結果

| | 40℃75%RH 残 存 率 (%) | | | | 50℃ 残 存 率 (%) | | | |
|------|-----------------------|-------|-------|--------|------------------|-------|------|--------|
| | 初期 | 1ヶ月 | 2ヶ月 | 10.5ヶ月 | 初期 | 1ヶ月 | 2ヶ月 | 10.5ヶ月 |
| 実施例1 | 100 | 100.6 | 102.4 | 96.9 | 100 | 96.0 | 97.8 | 91.7 |
| 実施例5 | 100 | 101.2 | 101.4 | 96.4 | 100 | 100.0 | 99.4 | 93.2 |
| 比較例1 | 100 | 15.4 | 1.2 | 0 | 100 | 0.8 | 0 | |
| 比較例2 | 100 | 13.8 | 1.4 | 0 | 100 | 0 | 0 | |
| 比較例3 | 100 | 20.7 | 0.4 | 0 | 100 | 0 | 0 | |

表2 アスピリン含有軟膏製剤水分含有率測定結果

【表2】

アスピリン含有軟膏製剤水分含有率測定結果

| | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 | 実施例 5 | 比較例 1 | 比較例 2 | 比較例 3 |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 水分 含有率 (%) | 0.0190 | 0.0261 | 0.0098 | 0.0127 | 0.0066 | 55.2438 | 45.2190 | 38.0261 |

【0015】

【発明の効果】

本発明のアスピリン軟膏製剤は、基剤としてゲル化炭化水素および／又はワセリンを用い、実質的に無水の軟膏製剤とすることにより、アスピリンを長期間安定に保つことができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定性に優れ、長時間保存に耐え得るアスピリン軟膏製剤を提供
することを目的とする。

【解決手段】 基剤としてゲル化炭化水素および／又はワセリンを用いるこ
とを特徴とする実質的に無水のアスピリン含有軟膏製剤。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000215958

【住所又は居所】 香川県大川郡大内町三本松567番地

【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100062144

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所

【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100068526

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所

【氏名又は名称】 田村 恭生

【選任した代理人】

【識別番号】 100076521

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所

【氏名又は名称】 坪井 有四郎

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000215958]

1. 変更年月日 1990年 8月 8日
[変更理由] 新規登録
住 所 香川県大川郡大内町三本松567番地
氏 名 帝國製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)